

NYERE BEHANDLING AV TOURETTES SYNDROM: ROLLEN TIL ARIPIPRAZOL OG DYP HJERNESTIMULERING

En litteraturstudie

Anastasia Lorentzen, stud.med., kull V05, UiO

Veiledere: Eili Sponheim, forskningleder dr.med., Klinikk for psykisk helse og
avhengighet, AFU, Enhet barn- og ungdom

Stein Schage, overlege i psykiatri, Barne- og ungdomspsykiatrisk seksjon,
Barneklubben, Rikshospitalet

INNHOLDSFORTEGNELSE

Abstract.....	4
Innledning.....	5
<i>Mål for studien.....</i>	<i>5</i>
Metoder.....	6
Tourettes syndrom.....	7
<i>Symptomatologi.....</i>	<i>7</i>
<i>Patofysiologi.....</i>	<i>7</i>
<i>Diagnostiske kriterier.....</i>	<i>8</i>
<i>Komorbiditet.....</i>	<i>8</i>
<i>Behandling – hvorfor behandle og de ulike alternativene.....</i>	<i>9</i>
<i>Atferdsterapeutisk behandling.....</i>	<i>9</i>
<i>Medikamentell behandling.....</i>	<i>9</i>
<i>Nevrokirurgisk behandling.....</i>	<i>11</i>
Resultater.....	11
<i>Aripiprazol.....</i>	<i>11</i>
<i>Virkningsmekanismer.....</i>	<i>11</i>
<i>Bivirkninger.....</i>	<i>12</i>
<i>Behandlingsstudier.....</i>	<i>12</i>
<i>Pasientkasuistikker.....</i>	<i>16</i>
<i>Oppsummering.....</i>	<i>17</i>
<i>Dyp hjernestimulering.....</i>	<i>17</i>
<i>Virkningsmekanismer.....</i>	<i>17</i>
<i>Behandlingsstudier.....</i>	<i>18</i>

<i>Pasientkasuistikker</i>	21
<i>Oppsummering</i>	22
Diskusjon	23
<i>Aripiprazol</i>	23
<i>Dyp hjernestimulering</i>	24
Konklusjon	26
Tabell1	27
Tabell2	30
Tabell3	32
Tabell4	34
Referanser	37

ABSTRACT

Several treatment options are available for Tourette's syndrome. The main purpose of any treatment is to optimise the quality of life of a patient, but there has to be a balance between achieving that, and the many side effects that occur with the various current treatment options. There are certain patients that suffer from therapyresistant, intractable Tourette's syndrome, often complicated by several comorbid conditions like OCD and ADHD, and there are those who suffer from multiple and serious side effect of today's medications. Thus, further research is needed in the field of Tourette's syndrome. In this literature survey two new treatment options are discussed. The first one is a pharmacological option aripiprazole, and the other one is deep brain stimulation which is a neurosurgical procedure.

A number of open studies with small sample of patients, in addition to multiple case series that have recently been published for the two treatments, show impressive therapeutic outcomes, and also a favorable profile on side effects compared to the current standard treatments. Deep brain stimulation has not been frequently used in children, given the natural waning of symptoms with a patient's age. Aripiprazole has shown beneficial effects when used in both children and adult populations, but there seemed to be a higher incidence of extrapyramidal and metabolic side effects in children.

Placebo-controlled randomized trials with a larger sample size and separate groups of adults and children need to be conducted to evaluate the safety and efficacy of both aripiprazole and deep brain stimulation in treating Tourette's syndrome.

INNLEDNING

Tourettes syndrom (TS) er en arvelig, nevrobiologisk forstyrrelse som karakteriseres av plutselige, ufrivillige, raske, gjentatte, urytmiske bevegelser (motoriske tics) eller lyder (vokale tics). Ticsene varierer i antall, lokalisering og styrke, og de skal begynne før 18 årsalderen.¹

Gilles de la Tourette var den første som systematisk beskrev ni tilfeller av denne sykdommen i 1885. Etiologien til TS ble i lang tid tilskrevet psykogene faktorer, helt til 1960-årene, da man merket at antipsykotika hadde effekt på symptomene. Dette dannet grunnlaget for å fokusere på biologiske mekanismer i sentralnervesystemet som kunne være ansvarlig for sykdomsbildet, og fremdeles er det flere spørsmål som må bli besvart før man kan få klarhet i hva som forårsaker tics.²

Tilfeller av TS har vært registrert over hele verden, fra ulike sosiokulturelle, sosioøkonomiske, religiøse og etniske grupper, og også på tvers av ulike språk, og sykdommen kan forekomme uavhengig av individets intellektuelle nivå.³

Hvor vanlig er TS egentlig? Det er vanskelig å finne studier som kan gi gode svar på dette, grunnet bl.a. fluktuerende symptomer, det brede spekteret av ulike tics, mangelen på en definitiv diagnostisk test, varierende komorbiditet, kulturelle forskjeller og ulik studiedesign. I tillegg har man også ulike risikofaktorer som genetisk predisposisjon, infeksjoner, og pre- og perinatale komplikasjoner.³ Robertson³ har lagt frem resultater fra femten undersøkelser fra hele verden som viste en prevalens fra 0,4% til 3,8% hos barn mellom 5 til 18 år. Hun har antydnet en generell prevalens på 1%, selv om denne syntes å ha vært mye lavere i Afrika sør for Sahara og blant Afroamerikanere.³ Menn har omtrent tre ganger så stor risiko for å få TS.⁴

Selv om en prevalens på 1% ikke gjør TS til en vanlig sykdom, er det en viktig differentialdiagnose hos barn med atferdsforstyrrelser fordi sykdommen i noen tilfeller kan føre til alvorlige vansker både fysisk og sosialt, og innebære store utfordringer for pasientens nærmeste og omgivelsene. En annen viktig grunn er at det i dag finnes nyere og effektive behandlingsalternativer.

Mål for studien

Målene for denne litteraturstudien er å beskrive to nyere behandlinger for alvorlige former av TS, der sykdommen fører til store innskrenkninger i pasientenes hverdag. Den ene behandlingsformen er medikamentell, den andre er nevrokirurgisk, og det dreier seg henholdsvis om aripiprazol og dyp hjernestimulering (DBS). Antatte virkningsmekanismer, effekten og bivirkningsprofilen til disse blir drøftet, samt om disse behandlingsformene eventuelt kan erstatte nåværende terapi ved TS. Forut for dette blir det gitt en generell innføring i symptomatologien, patofysiologien og de ulike tradisjonelle behandlingformene av TS.

METODER

For å finne frem til oppdatert informasjon til denne litteraturstudien ble det søkt i PubMed og Cochrane databasene, der PubMed var hovedkilden. Siden det i denne litteraturstudien fokuseres på effekt av tiltak, i dette tilfellet behandlingsstrategier ved TS, var den foretrukne studiedesign randomiserte kontrollerte studier. Det finnes i dag svært få av disse, kun 2 for DBS, og ingen for aripiprazol. Derfor ble det i tillegg tatt med åpne studier og enkelte pasientkasuistikker, og kriteriene for å inkludere disse artiklene var at de inneholdt klarest mulig inklusjons- og eksklusjonskriterier for pasientene, antallet pasienter (best med større grupper), samt hvor detaljert man beskrev selve prosedyren eller behandlingsstrategien, og at man også beskrev bivirkninger, frafall og mulige feilkilder. For kasuistikkene ble det forsøkt å finne pasienter som var mest mulig like, og som var diagnostisert og vurdert etter standardiserte skjemaer som bl.a. DSM-IV og YGTSS. Det sistnevnte gjelder også for seleksjon av studiene. Det ble i tillegg brukt oversiktsartikler for de aktuelle behandlingene.

Ved søk i PubMed var hovedkombinasjonene for søk “(tourette) AND (deep brain stimulation)”, “(tourette) AND (antipsychotics) AND (therapy)”, “(tourette) AND (antipsychotics) AND (side effects)”, “(aripiprazole) AND (tourette)” og “(tourette) AND (deep brain stimulation) AND (side effects)”. Søkene ble deretter avgrenset med følgende: kun engelsk språk, siste 10 år, samt at det i varianter av søkene ble brukt en avgrensning på alder 0 – 18 år for å finne studier på barn, for begge behandlingsalternativene. Det ble også brukt søkekombinasjoner som “tourette AND prevalence”, “tourette AND comorbidity”, “tourette AND disability” og “tourette AND pathophysiology”. Med disse kriteriene for utvelgelse av artikler ble det brukt totalt 42 dokumenter.

Ved søk i Cochrane ble det brukt de samme søkekombinasjonene som i PubMed – av disse var 7 treff aktuelle ut ifra de ovenfor nevnte kriterier, men dette var de samme som ble funnet i PubMed.

Det ble i tillegg brukt bøker om TS¹, og nevrologi og nevrokirurgi³⁷, og det ble innhentet informasjon fra nettsidene til Tourette Syndrome Classification Study Group, Norsk Elektronisk Legemiddelhåndbok, sidene til PANDAS Network for innhenting av skjemaet YGTSS, samt de diagnostiske manualene DSM-IV og ICD-10 i trykket utgave der det ble slått opp for kriteriene av TS.

TOURETTES SYNDROM

Symptomatologi

Kombinasjonen av motoriske og vokale tics er det som først og fremst kjennetegner TS. Det finnes dernest forskjellige undertyper av disse. TS debuterer vanligvis rundt 7 årsalderen. Tics når toppen av alvorlighetsgrad når barna er 10-12 år, og det er vanlig at tics minker i intensitet og frekvens frem til 18-årsalderen.

Det finnes enkle motoriske tics (kloniske - blinking, skjæring av tenner, skuldertrekninger osv.; dystone - blepharospasme, øyedevasjon, torticollis osv.; toniske - isometrisk kontraksjon og spenning av ulike muskelgrupper) og enkle vokale tics (hosting, snufsing, hyling, bjeffing, spyting osv.).^{1,4} I komplekse motoriske tics er flere muskelgrupper involvert, og de ser ut som mer hensiktsmessige bevegelser (å slå ut med armene, plukker lo fra klærne, berøring av ting, berøring av seg selv eller andre, hopping, gjentakelse av andres bevegelser (ekkopraksi), obskøne gester (kopropaksi).¹ Komplekse vokale tics er stavelser, ord, umiddelbar gjentakelse av egne eller andres ord eller fraser (ekkolali), obskøne, upassende, aggressive eller truende ord og uttrykk (koprolali).¹ Koprolali er ikke så vanlig som man tidligere hadde trodd, og Robertson skriver at dette forekommer hos så få som ca. 10-15%.³

En spesielt farlig gruppe komplekse motoriske tics er selvskadende bevegelser (SIB – self-injurious behavior) i form av skade av hud ved å bite seg selv, klore, kutte seg, eller å slå seg i øynene eller strupen. Med disse ticsene kommer det ofte en uimotståelig trang.⁴

Tics kan forekomme under søvn.⁴ Det kan oppstå en ond sirkel med tiltagende trøtthet og stress som kan utløse ytterligere tics. Typisk er at ticsene og deres intensitet og frekvens varierer over tid med gode og dårlige perioder. Tics forverres ofte av stress, kjedsomhet, tretthet og høy romtemperatur. Motsatt merker mange en reduksjon av frekvens og alvorlighetsgrad av symptomene når de konsentrerer seg om noe, som å spille dataspill eller å drive med idrett.⁴

Patofysiologi

TS er en arvelig neurobiologisk forstyrrelse. Etiologien er foreløpig uklar, men det antas at arv er en viktig faktor, selv om man ennå ikke har klart å påvise et enkelt lokus for sykdommen.^{1,33}

Det har vært lansert teorier om avvik i nevrotransmittere, bl.a. dopamin, serotonin, noradrenalin, GABA, tryptofan og glutamat, men det er fremdeles ikke funnet en bestemt nevrotransmitter som kan være årsaken.¹ Albin og Mink¹⁶ har sett på ulike undersøkelser av basalganglienens funksjon i TS, og funnet at det er mye som støtter hypotesen om at de kliniske symptomene ved TS skyldes en unormal utvikling av basalgangliene. Dette utelukker imidlertid ikke at andre hjernestrukturer er involvert i patofysiologien av TS.¹⁶

Man har også fått ledetråder fra farmkologien. Tics supprimeres med dopaminantagonister. Tics og OCB (obsessive-compulsive behaviors) har svært mange fellestrekk, bl.a. manglende evne til å supprimere uønskede handlinger, og dette tenkes å være generert i fronto-cortico-basalganglie-thalamo-cortical sløyfer. Disse to tilstandene forekommer ofte samtidig.¹⁶ OCB bedres ved behandling med SSRI(selektive serotonin reopptakshemmere) preparater. Ved TS med OCB har man oppnådd god effekt av å kombinere SSRI og dopaminantagonister.¹⁶ Dette tyder på at de dopaminerge og serotoninerge banene er involvert i patofysiologien av TS, og dermed kan man tenke at forstyrrelser i områder der dopaminerge og serotoninerge nevroner interagerer, er årsaken til symptomene ved TS. Dette peker igjen i retning av patologi i basalgangliene, og områdene det hovedsakelig er snakk om er striatum og substantia nigra, i tillegg til prefrontale cortex.¹⁶

Diagnostiske kriterier

Det er foreløpig ingen definitiv diagnostisk test for TS. Diagnosen stilles på bakgrunn av observasjon og informasjon fra pasient og pårørende. Det brukes ulike spørreskjemaer til registrering av de forskjellige typer av tics og deres hyppighet, intensitet og alvorlighetsgrad.¹ Det mest brukte av disse ved TS er YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale)⁵ (se ramme 1).

Ramme1. YGTSS

YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale)⁵ tar for seg frekvens og intensitet av tics, men i måler i tillegg interferens, dvs. hvor forstyrrende tics er for hverdagslige aktiviteter, og den subjektive funksjonsnedsettelsen som pasienten opplever. Total Tic Severity Score (TTSS) er en subdel av YGTSS, og er summen av poeng for motoriske tics(0 – 25) og vokale tics(0 – 25), og er 0 – 50, altså et mål på alvorlighetsgraden av ticsene. Total Yale Global Tic Severity Scale er 0 – 100, og er summen av TTSS og Impairment-delen. I den totale summen inngår den subjektive opplevelsen av sykdommen. Målt med TTSS er markerte tics definert som en total sum på 20 eller mer, mens moderat alvorlighet av tics er ved en sum på mellom 10 og 20.⁵ Porta og medarbeidere har foreslått en total sum av YGTSS≥49, med den subjektive delen som går på sosial uførhet (impairment) på >30 som minste summen som en av mulige grenser for DBS ved TS, og dermed en terskelverdi for svært alvorlig TS.⁵⁰

ICD-10 (International Classification of Diseases)⁶ er WHO sitt diagnosesystem som Norge er forpliktet til å bruke, mens i Canada og USA brukes DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde utgave)⁷. Når det gjelder diagnostiske kriterier for TS er disse to systemene svært like, og utvalget i forskning etter år 2000 er basert på like kriterier.¹ I de fleste studiene og i de enkelte pasientkasuistikker som er omtalt i denne litteraturstudien er det brukt DSM-IV for diagnosen av TS. Det finnes også et tredje diagnostisk system utviklet av Tourette Syndrome Classification Study Group (TSCSG)⁸ som er svært lik ICD-10 og DSM-IV, og disse kriteriene har vært brukt i noen av studiene.

Komorbiditet

Det har vært foreslått å dele TS inn i tre forskjellige grupper: ren TS, omfattende TS og TS-pluss (se ramme2).¹ Annen psykopatologi forekommer hos ca 90% av pasienter med TS, de vanligste er ADHD (hos ca. en firedel av personer med TS) og OCD(obsessive-compulsive disease)/OCB

(hos ca. en tredjedel til halvparten).^{9,10} Det er nettopp disse tilleggstilstandene, altså TS-pluss, som fører til store fysiske, psykiske og sosiale vansker.

Depresjon og depressive symptomer forekommer hos henholdsvis 13% og 76% av pasienter under behandling i spesialisthelsetjenesten, i følge Robertson.¹⁰ Disse har vist seg å ha en lavere livskvalitet, som potensielt kan øke risikoen for sykehusinnleggelse og for suicid.¹⁰ Det finnes ofte andre ledsagertilstander ved TS, som bl.a. lærevansker, stamming, og skolefobi.¹

Ramme2. Undergrupper av TS¹

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Ren TS (pure TS) som består hovedsakelig og nesten utelukkende av motoriske og vokale tics.2) Omfattende TS (full blown TS), som inkluderer kopro-, ekko- og palifenomener.3) TS-pluss (TS-plus), der det også forekommer ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder), OCB (som står for obsessive-compulsive behaviors, og som er uttalt tvangsatferd som ikke tilfredsstiller kravene til OCD) eller OCD (obsessive-compulsive disorder eller tvangssyndrom) og SIB (selvskadende atferd). Andre med alvorlig psykopatologi, f.eks. depresjon, angst, personlighetsforstyrrelser og annen vanskelig og antisosial atferd kan inkluderes i denne gruppen.¹ |
|---|

Behandling - hvorfor behandle og de ulike alternativene

Det finnes i dag både atferdsterapeutiske, medikamentelle og nevrokirurgiske behandlingstilbud for TS.⁹

Atferdsterapeutisk behandling

Mildere former av TS krever sjelden medisinsk bistand utover diagnostikk og grundig informasjon til pasient og familie.¹⁷ En ny form for terapi som har kommet på banen er HRT (habit reversal therapy), som består av trening i å gjenkjenne symptomene og å utløse en konkurrerende respons i andre muskelgrupper.⁹

Medikamentell behandling

Legemiddelbehandling er en spesialistoppgave, og bør først overveies når symptomene virker hemmende på normal funksjon og når ikke-medikamentelle tiltak er utilstrekkelige.¹⁷ Et eksempel på dette finner man hos Cheung og medarbeidere¹¹ som beskriver en alvorlig variant av TS som de kaller ”malignant Tourette syndrome”. De omtaler innleggelser av voksne pasienter i akuttmottak grunnet livstruende ticsrelaterte skader, SIB, ukontrollerbare voldshandlinger og temperament, og suicidalforsøk. OCB/OCD ble trukket frem til å spille en særdeles viktig rolle ved slike innleggelser. Malign TS var også funnet å være mer resistent mot medikamentbehandling enn ikke malign TS.¹¹

Selv om det er vanlig at sykdommen brenner ut av seg selv når barna blir eldre⁴, kan ticsene og følgetilstandene i enkelte tilfeller være svært alvorlige og sjenerende, og dessuten være komplisert av flere tilleggstilstander, noe som gjør at man ikke kan anvende en ”vente-og-se” strategi. Pringsheim og medarbeidere¹⁴ fant at barn med TS samt OCD og ADHD, opplevde at

de var svakere stilt på alle aspekter av den psykososiale helsen, sammenlignet med barna som kun hadde TS uten tilleggstilstander.¹⁴ Dessuten fortsetter omtrent 20% av pasientene å ha symptomer hele livet¹³, noen få har TS-pluss eller malign TS, som kan i verste fall være livstruende.¹¹ Det er viktig å kunne kjenne igjen disse pasientene, både barn og voksne, selv om det er få av dem, fordi det finnes flere gode behandlingstilbud i dag. Målet med behandlingen er å øke den sosiale fungeringen og dermed å forbedre pasientenes livskvalitet. Dette innbefatter ikke nødvendigvis å eliminere ticsene fullstendig. Ticsdempende medikamenter fører med seg mange og plagsomme bivirkninger og fordelene ved å dempe symptomene må derfor veies opp mot bivirkningene.

Medikamentell behandling er i dag kun symptomatisk. Det eksisterer ingen kurativ eller forebyggende behandling av TS.¹²

Valg av legemiddel avhenger først og fremst av hvilke symptomer som er mest fremtredende og plagsomme (målsymptomene) og av de komorbide symptomene, fordi effektiv behandling av disse kan ofte føre til samtidig bedring av tics-symptomene.¹⁷

Førstevalg i Norge ved lette til moderate tics er klonidin, som er en sympatikushemmer som virker via alfa-2-adrenerge reseptorer, og reduserer frigjøringen av adrenalin i sentralnervesystemet. Medikamentet kan forsøkes særlig dersom det er ledsagertilstander som ADHD og aggressive utbrudd. Bivirkningene ved klonidin er bl.a. sedasjon, munntørrehet (som i sin tur kan føre til økt risiko for karies), hodepine, irritabilitet, hypotensjon og forstyrret søvnmonster. Brå seponering kan føre til en rebound økning i blodtrykk, tics og til angstsymptomer.¹⁸

Dersom klonidin ikke har effekt, kan man forsøke behandling med antipsykotika. De tradisjonelle antipsykotika er fulle antagonist av dopamine-D2-reseptorer i hjernen og demper tics mest effektivt. De vanligste er haloperidol og pimozid¹⁷. Disse gir imidlertid en del plagsomme bivirkninger hvorav de vanligste er sedasjon, redusert kognitiv fungering med nedsatt oppmerksomhet og initiativløshet, nedstemthet, samt ekstrapyramidale bivirkninger (EPB) som ataksi, dystoni, dyskinesi, akatisi, parkinsonisme på kort sikt, og tardive dyskinesier på lang sikt. Ved pimozid er det også en fare for en forlengelse av QT-intervallet på EKG. Grunnet den brede bivirkningsprofilen av de klassiske antipsykotika, er disse ikke lenger anbefalt som første valg.^{12,17}

De atypiske antipsykotika som risperidon, ziprasidon, olanzapin, clozapin, amisulprid og quetiapin, virker på både dopamin- og serotoninreseptorer.¹⁷ Disse legemidlene ser ut til å redusere risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger i forhold til de tradisjonelle antipsykotika. Bivirkningene som er vanlige er tretthet, angst, vektøkning og assosierte metabolske forstyrrelser som stigning av serumlipider, økt risiko for diabetes mellitus, og også EPB og hyperprolaktinemi. Det er også en viss risiko for forlengelse av QT-intervallet på EKG ved bruk av ziprasidon, men ikke så høyt som ved bruk av pimozid.^{18,19}

Aripiprazol ble registrert i Norge i 2004. Denne har en dopamin- og serotoninstabiliserende effekt som er forskjellig fra virkningsmekanismen for andre atypiske antipsykotika. Det finnes

per i dag kun åpne studier, men med lovende resultater, og der bivirkningene er beskjedne. Bl.a. synes det å være langt mindre problemer med vektøkning.¹⁷

Behandling med botulinumtoksin kan være aktuelle ved enkeltstående invalidiserende tics. Denne må utføres av en legespesialist.¹²

Nevrokirurgisk behandling

Mens de medikamentelle behandlingsalternativene kan brukes hos både barn og voksne, har man reservert seg mot å utføre den nevrokirurgiske behandlingen DBS på barn, grunnet at sykdommen oftest brenner ut etter ungdomsårene eller at de sterke ticsene blir mindre alvorlige med tiden.¹⁵

RESULTATER

Aripiprazol

Virkningsmekanisme

De nyere atypiske antipsykotika som blokkerer både dopamin- og serotoninreseptorer, gir som nevnt flere alvorlige bivirkninger. Dessuten finnes det individer som ikke responderer med tilfredsstillende symptomreduksjon på medikasjon tilgjengelig per i dag. Antipsykotika har i tillegg vist seg i noen tilfeller å ha en takyfylaktisk effekt.²²

Det atypiske antipsykotikapreparatet aripirazol (salgsnavnet i Norge er Abilify) var opprinnelig utviklet og godkjent til behandling av schizofreni, og deretter også tatt i bruk i behandling av bipolar lidelse.¹⁹ Effekten forstås som en kombinasjon av partiell agonistvirkning på dopamin-D2 og serotonin 5-HT1A reseptoren, og en antagonisme av serotonin 5-HT2A-reseptoren. De andre atypiske antipsykotika er ”rene” D2-antagonister.¹⁹ Aripiprazol virker *in vivo* som en dopaminantagonist på D2-reseptorer ved hyperdopaminerge forhold, og som en agonist ved hypodopaminerge forhold. Dermed er det sannsynlig at den som en partiell dopaminagonist kan stabilisere det dopaminerge systemet uten å medføre en hypodopaminerg tilstand. Det kan betinge en lavere risiko for bivirkninger som assosieres med en full blokade av dopaminreseptorer, nemlig EPB og sedasjon.²⁰

Manglende elevasjonen av prolaktin, færre adrenerge og anticholinerge bivirkninger samt mindre tendens til vektøkning kan også tenkes å være mediert av reseptorbindingsprofilen til aripiprazol. Dette ble observert hos pasienter behandlet med aripiprazol for schizofreni og bipolar lidelse.¹⁹ Denne teorien og de positive erfaringene som man til nå har med bruk av aripiprazol hos pasienter med schizofreni, ligger til grunn for at man har forsøkt å behandle TS-pasienter med aripiprazol.¹⁹

Selv om hovedmekanismen bak den ticsdempende effekten av aripiprazol sannsynligvis er knyttet til stabiliseringen av det dopaminerge systemet, kan dens serotoninerge virkning gi en tilleggseffekt når det gjelder å svekke mesolimbiske og/eller mesokortikale dopaminerge baner.

Mulig serotoninerg effekt på prefrontale serotoninerge projeksjonssteder kan tenkes å være ansvarlige for de positive effektene aripiprazol kan ha på OCD/OCB og impulsivitet, som ofte forekommer sammen med TS.²⁹

Bivirkninger

Pae¹⁹ har oppsummert en rekke studier fra både voksne og barn behandlet med aripiprazol for schizofreni og bipolar lidelse. Det ble funnet at vanlige bivirkninger assosiert med aripiprazol hos den voksne pasientpopulasjonen var akatisi, angstsymptomer, sedasjon, rastløshet, tremor, EPB, tåkesyn, myalgier, muskelkramper, oppkast, munntørrehet, hypersalivasjon, vektøkning og insomni. Blant barn behandlet for de samme psykiatiske tilstandene var bivirkningene lignende, med somnolens, EPB, fatigue, kvalme, tremor, tåkesyn, svimmelhet, nasopharyngitt og agitasjon. Aripiprazol syntes å gi sedasjon i høyere grad hos barn enn hos voksne.

Disse resultatene baserer seg på randomiserte kontrollerte studier av aripiprazol mot placebo, og ikke mot andre midler mot schizofreni eller bipolar lidelse, og beskriver potensielle bivirkninger av aripiprazol. Det ble i samme oversikt funnet at aripiprazol har vist seg å ha en mer gunstig bivirkningsprofil sammenlignet med andre medikamenter mot schizofreni, særlig i forhold til risperdon. Det fremkom at det var mindre hyppighet av sedasjon og økt lipidprofil, samt en lavere risiko for diabetes mellitus, vektøkning, EPB (andre enn akatisi), forlengelse av QT-intervallet og hyperprolaktinemi. Den sistnevnte bivirkningen kan i sin tur føre til seksuell dysfunksjon, samt gi en økt risiko for tumorogenese og osteoporose.

Det må bemerkes at dosen av aripiprazol ved schizofreni hos voksne tilsvarte i gjennomsnitt 30mg daglig (det ble brukt lavere doser hos barn), mens det vanlige ved TS har vært lavere doser, ofte fra 2,5 til 15mg daglig.¹⁹

Behandlingsstudier

Det finnes i dag kun åpne studier for bruken av aripiprazol mot TS, en del av dem er retrospektive og med et lite antall pasienter. I tillegg finnes såkalte case series, eller enkelte pasientkasuistikker. Her diskuteres resultatene fra 6 slike åpne studier, og 10 kasuistikker hentet fra 7 artikler. Resultatene fra studiene er oppsummert i tabell1. Resultatene fra kasuistikkene er oppsummert i tabell2.

Seo og medarbeidere²¹ gjennomførte en åpen studie på 15 barn og ungdom. Dette er den eneste studien omtalt i denne diskusjonen der det er tatt med personer med tics som ikke oppfyller kriteriene til TS. Diagnosesystemet var DSM-IV. Man hadde klare eksklusjonskriterier. Tidligere medikasjon som var forsøkt var haloperidol, pimozid og risperdon. Det er ikke nevnt hvilken effekt/bivirkninger pasientene hadde av disse medikamentene.

Deltakernes høyde, vekt og BMI ble målt ved start og ved avsluttet behandling og sammenlignet. Gjennomsnitt BMI var $20,53 \pm 6,62$ ved start og $20,61 \pm 7,25$ ved slutt ($p=0,749$), men økningen var ikke statistisk signifikant. Det ble vist en signifikant forskjell i reduksjon av både motoriske og vokale tics med en endelig gjennomsnittsdose av aripiprazol på $8,17 \text{ mg} \pm 4,06 \text{ mg}$ daglig(eller $0,20 \text{ mg/kg}$).

Bivirkningene som ble registrert var kvalme (7 av 15), og sedasjon (5 av 15). Disse avtok imidlertid hos 14 av 15 etter 2 uker. Sedasjonen vedvarte hos 1 av 15, men ble senere eliminert ved å endre dosetidspunktet fra morgen til kveld.

Til tross for usikkerhet grunnet manglende kontrollgruppe med placebo og et lite utvalg av pasienter, viste denne studien lovende resultater med hendold til reduksjon av tics med en lav dose aripiprazol. Det observert liten endring i BMI. Kvalme, som er en vanlig bivirkning av aripiprazol, og som flere av pasientene opplevde, kan imidlertid ha vært en feilkilde til at BMI ikke økte i stor grad. Pasientene ble heller ikke fulgt opp i lengre tid etter disse 12 ukene, og 5 av pasientene tilfredstilte ikke kriteriene for TS etter DSM-IV.

*Kawohl og medarbeidere*²² gjorde en retrospektiv analyse av 10 voksne pasienter, alder 21 – 36 år, med TS etter DSM-IV. Tidligere medikasjon som de forskjellige pasientene hadde prøvd før var tiaprid, levodopa, pimozid, amisulprid, olanzapin, risperdon og citaprolam. Det fremkommer ingen klar medikamentfri periode. Pasientene ble startet på 2,5mg eller 5mg aripiprazol daglig, og deretter titrert oppover. Maksimaldosen var mellom 5mg og 30mg daglig, 15mg i gjennomsnitt ($SD=9$).

Det ble ikke beskrevet andre bivirkninger enn akatysi (3 av 10), som ble vellykket behandlet med 60mg – 80mg propranolol i ca. 3 uker. Etter avsluttet kur med propranolol var det ingen residiv av akatysi.

Alle subdelene av YGTSS viste statistisk signifikant reduksjon. Pasientene ble fulgt opp etter 4 til 18 måneder, i denne perioden ble det ikke observert noen takyfylaktisk effekt.

I denne studien er begrensningene at det ikke var klare inklusjons- og eksklusjonskriterier. Det er ikke nevnt annen komorbiditet, heller ikke ulike subtyper av tics som f.eks. koprofali, man kjenner ikke til tidligere sykehistorie, og det fremkommer ikke klar informasjon om samtidig bruk av andre medikamenter. Dessuten er det få pasienter med i analysen. Det er heller ikke kontrollert mot personer behandlet med placebo, og standardavvikene på resultatene er store.

De endelige resultatene er dermed usikre, og sier også lite om bivirkninger, men det ble vist en markant effekt av lav dose aripiprazol når man ser på reduksjonen av YGTSS summen.

En pilotstudie ble utført av *Yoo og medarbeidere*²³ der man behandlet 14 barn og ungdom med TS etter DSM-IV. Tidligere utprøvd medikasjon var risperdon, pimozid og haloperidol, av hvilke pasientene hadde opplevd for liten effekt og/eller bivirkninger i form av vektøkning, nokturi,

kvalme og hypersomni. Deltakerne hadde alle ≥ 22 ved TTSS (Total Tic Severity Score, se Ramme1) av den koreanske versjonen av YGTSS. 8 av pasientene hadde ”ren” TS, mens de resterende 6 hadde komorbid ADHD. Deres tidligere medikasjon ble seponert, og det ble gjort et bytte til aripiprazol uten medikamentfri periode. Bivirkningene fra tidligere medikamenter var beskrevet som bedret eller eliminert, men det fantes ingen objektive mål på dette. Ved behandling med aripiprazol opplevde 1 av deltakerne oppkast som varte i 3 dager, 1 opplevde hypersomni som forsvant etter dosereduksjon, 1 gikk opp 3kg i vekt, og 1 hadde sterk kvalme og måtte av den grunn avslutte behandlingen før de 8 ukene.

Det er inkludert få pasienter i denne studien, men resultatene viser en klar effekt på ticsreduksjon målt med TTSS, og med bruk av lav dose aripiprazol. Det finnes imidlertid ikke noe informasjon om effekt på ADHD, og heller ikke om annen sykehistorie.

*Murhy og medarbeidere*²⁴ har gjort en retrospektiv analyse av seks barn og ungdom med TS og komorbid OCD. Dosen var i gjennomsnitt 11,7mg daglig (5mg – 20mg). Av bivirkningene ble det registrert klapping med tenner som gikk over etter 3-4 dager, en opplevde trøtthet og munntørrehet som gikk over etter 3-4 dager, en opplevde tremor i hendene som forsvant etter man reduserte dosen, og 5 av 6 gikk opp i vekt, i gjennomsnitt 1,9kg hver. Allikevel var det kun 2 av alle 6 som fikk økt BMI etter de 12 ukene, begge med 2 poeng på BMI-skalaen.

Det er imidlertid ikke beskrevet noen diagnostisk manual. Det fremkommer heller ikke noe angående tidligere sykehistorie til disse pasientene og eventuell samtidig medikasjon, og det er ikke beskrevet eksklusjons- og inklusjonskriterier. Behandlingen varte i 12 uker, uten en oppfølgingsperiode etter dette. Man så imidlertid en reduksjon av tics på 56% med lav dose aripiprazol, og i tillegg en markant reduksjon av OCD-symptomene.

*Budman og medarbeidere*²⁵ foretok en retrospektiv analyse av 37 pasienter med TS etter DSM-IV, i en alder fra 8 – 18 år som var spesielt plaget med ukontrollerte raseriutbrudd (explosive outbursts). I tillegg hadde 31 av 37 OCD, 31 av 37 hadde ADHD, 7 av 37 hadde bipolar lidelse, 1 av 37 hadde alvorlig depresjon, og 29 hadde intermitterende eksplosiv forstyrrelse minus kriterie C i DSM-IV. Alle hadde tidligere vært behandlet med bl.a. alfa-adrenerge agonister og/eller atypiske antipsykotika, flesteparten med risperidon, og ble inkludert kun dersom de ikke hadde effekt eller ikke tålte de andre medikamentene. Det ble tillatt bruk av samtidig psykotrop medikasjon for komorbide lidelser (ikke presisert hvilke), men dosen av disse måtte ha vært stabil i.l.a. minst 1 måned før behandlingsstart med aripiprazol. Det ble ikke brukt YGTSS, men CGI-Tics(Clinical Global Impressions – Tics)²⁵ i vurderingen av alvorlighetsgrad av tics, og CGI-Rage(Clinical Global Impressions – Rage)²⁵ i vurderingen av raseriutbruddene. 8 personer måtte trekke seg grunnet bivirkninger i form av akatisi, økt agitasjon, økt stemningslabilitet, angst, og EPB (Parkinsonisme, bradykinesi, tremor, maskeansikt). Dette kan tyde på interaksjoner med andre medikamenter, eller på generelt liten toleranse for aripiprazol hos disse individene.

Andre bivirkninger var mild hodepine, svimmelhet, kvalme og sedasjon. For 15 av 37 hadde man opplysninger om vekt, og av disse 15 opplevde 13 vektøkning, mens 2 av 15 gikk ned i vekt.

Man observerte en klar effekt på tics- og aggresjonssymptomene med lav dose aripiprazol. Det ble imidlertid her sett en større forekomst av ekstrapyramidale bivirkninger og vektøkning hos barn, enn ved studier om bruk av aripiprazol ved schizofreni hos voksne. Dette kan tyde på at barn kan være mere sårbare for EPB og for metabolske bivirkninger ved behandling med aripiprazol.

*Lyon og medarbeidere*²⁶ fulgte 11 barn og ungdom i alder mellom 9 og 19 år, som ikke hadde respondert på tidligere behandling eller ikke kunne tåle bivirkningene av bl.a. alfa-adrenerge agonister og typiske og atypiske antipsykotika. Komorbiditetstilstandene som var registrert var bl.a. ADHD, OCD og alvorlig depressiv episode.

Bivirkningene som ble observert med aripiprazol var var muskel- og leddsmerter (10/11), hodepine (11/11), ubehag i mageregionen (9/11), fatigue (8/11), svimmelhet (9/11), sedasjon (7/11) og munntørrehet (4/11). 1 av pasientene måtte slutte før uke 10 grunnet intolerabel akatisi som ikke responderte på dosereduksjon eller tilleggsmedikasjon med anticholinergika. Når det gjelder vekt, var det ikke funnet statistisk signifikant økning.

Det var registrert en signifikant stigning i kloridnivået. Det var også registrert en signifikant reduksjon i prolaktinnivået hos 80% av personene, uavhengig av om de på forhånd hadde brukt et annet medikament.

Ved studiestart ble pasientene fordelt til 2 grupper, en med alvorlig TS (definert som ≥ 25 på TTSS skala), og ikke-alvorlig TS (definert som $\leq 24,99$ på TTSS skala). Det ble vist en signifikant reduksjon kun blant dem som falt i kategorien alvorlig TS etter denne studiens definisjoner. Det ble i tillegg vist god effekt av aripiprazol på de komorbide tilstandene OCD og ADHD.

Interaksjonen med de andre medikamentene som ble tillatt brukt samtidig med aripiprazol, kunne ha vært en feilkilde når det gjelder bivirkninger som EPB (som ble funnet å forekomme oftere i denne studien enn i andre studier med schizofreni), men også med tanke på effekt på symptomene. I tillegg var dette igjen en liten studie med få pasienter, som gikk over kun 10 uker, hadde ingen oppfølging etter dette, og manglet kontrollgruppe.

Dette er den eneste studien som kartlegger virkningene av aripiprazol på ulike kjemiske analyser og illustrerer at aripiprazol kan ha en mere gunstig effekt på prolaktinnivået og lipidprofil enn andre atypiske antipsykotika, i tillegg til å effektivt redusere tics og virke gunstig på symptomer av OCD og ADHD.

Pasientkasuistikker

I tabell2 oppsummeres resultatene fra 10 kasuistikker med voksne pasienter som har blitt behandlet med aripiprazol. Dette er ulike pasienter som alle hadde tidligere forsøkt psykoterapi og blitt behandlet med medikamenter som bl.a. pimoqid, haloperidol, sulprid, ziprasidon, levetiracetam og risperdon, men som hadde for liten effekt av disse, eller for mange bivirkninger, i form av bl.a. sedasjon og vektøkning. Dette var alvorlige tilfeller av TS med bl.a. koprolali, kopropaksi og SIB, som ikke hadde respondert på behandling med tradisjonelle medikamenter. Alderen på pasientene var fra 19 til 55 år, og oppfølgingen varte fra 2 uker til 14 måneder. Det sistnevnte gjør det vanskelig å sammenligne disse kasuistikkene, samt faktumet at det i flere av beskrivelsene ikke er nevnt hvilke diagnosemanualer som hadde blitt brukt. I tillegg er det i noen av tilfellene kun beskrevet den subjektive vurderingen til pasientene som uttrykk for behandlingseffekt, og ikke standardiserte verktøy som YGTSS. Til tross for dette viser alle disse kasuistikkene en lovende effekt av aripiprazol på reduksjon av tics og på selvopplevd bedring i funksjon.

Det er spesielt de to pasientene til *Dehning*²⁷ og *Ben*³¹ som hadde svært god effekt av aripiprazol. Den første pasientens voldsomme SIB som bestod i å slå og å kvele seg selv, forsvant, og pasienten kunne begynne å fungere i arbeidslivet for første gang. Hos den andre gikk de vokale ticsene i full remisjon og han var ikke lenger plaget med koprolali som før hadde hatt store sosiale konsekvenser, selv ved kontroll etter 14 måneder.

Som tidligere nevnt har aripiprazol også en serotoninergeffekt, og kan tenkes å ha en gunstig virkning på symptomer til OCD, som vi kan se av to av studiene^{24,26} og av pasienten til *Winter og medarbeidere*³⁰. Man har til nå sett en god effekt av å kombinere SSRI med dopaminantagonister ved TS med OCD. Aripiprazol kan ifølge materialet beskrevet her være et alternativ dersom pasienten viser liten toleranse for den tradisjonelle behandlingen. Man har da dessuten også muligheten til å bruke ett middel istedet for to.

Man kan legge merke til at pasientene ikke opplevde bivirkninger i 7 av tilfellene.^{20,27,28,30,31,32} Hos pasienten til *Padala og medarbeidere*²⁸ var det observert en forbigående svimmelhet. I resten av tilfellene er ikke bivirkningene beskrevet.

Virkningen på vekt er beskrevet hos *Stenstrøm og Sindø*³² sin pasient, som før aripiprazol hadde blitt behandlet med bl.a. pimoqid, deretter risperdon, og ikke hadde god effekt av disse. Vedkommende fortsatte å gå opp i vekt med disse behandlingene til han gikk over til aripiprazol. Etter 14 måneder med denne gikk pasienten 12 kg ned i vekt, og fikk ingen ytterligere bivirkninger. Livsstilen til pasienten er ikke beskrevet.

Oppsummering

Disse studiene og artiklene antyder at aripiprazol er en aktuell behandlingsmulighet for ellers terapiresistent og alvorlig TS som er sterkt hemmende på pasientens sosiale fungering.

Aripiprazol ser også ut til å ha en gunstig bivirkningsprofil, spesielt med tanke på sedasjon og vektøkning, men man bør muligens være forsiktig med dette medikamentet hos barn, siden det i noen av studiene var funnet en økt forekomst av EPB og vektøkning i denne gruppen. Eventuelt kan man følge nøye med parametere som lipidprofil, vekt og BMI hos barn under behandling med aripiprazol.

Dyp hjernestimulering

Virkningsmekanisme

Dyp hjernestimulering (DBS) er en veletablert behandling for flere bevegelseslidelser, spesielt for Parkinsons sykdom. Den presise underliggende mekanismen er fremdeles ukjent. DBS induserer et elektrisk felt i hjernevevet som virkert lokalt på de aktuelle hjernestrukturene.³⁴ Ved elektrisk modulering og gjennom å forårsake kontrollert skade, modifiserer DBS den dynamiske homeostasen av de elektrokjemiske kretsene i hjernen. DBS har en evne til både å fasilitere og til å inhibere ledningen i nevronene og deres aktivitet, og dette er på sin side avhengig av den tilgrunnliggende sykdommen, som igjen avgjør hvilke bestemte strukturer i hjernen som blir aktuelle for stimulering, og selve stimuleringsparametere som må bli applisert.³⁶ Etter plassering av elektrodene i de aktuelle strukturene, er det vanlig å vente med resorpsjon av eventuell ødem rundt elektrodene i opp til fire uker. Deretter programmerer man stimuleringsparameterne og foretar nødvendige justeringer etter symptombildet.³⁶

Ved TS er målet ulike deler av basalgangliene, som består av striatum (putamen og nucleus caudatus), globus pallidus, thalamus, substantia nigra og nucleus subthalamicus.³⁷ Bildeudier av hjernestrukturer viser endringer i volum av basalgangliene og amygdala hos pasienter med TS, og funksjonelle bildestudier viser at ACC (anterior cingulate cortex, den cortikale del av frontale gyrus cinguli) spiller en rolle i suppresjonen av tics.³³ Interaksjonen mellom basalgangliene og kretser i frontale deler av hjernen, samt det limbiske systemet, modulerer alvorligheten og frekvensen av tics.³³ Det er svært tett dopaminerg og serotoninerg innervasjon i striatum, og de dopaminerge og serotoninerge banene interagerer i hovedsakelig striatum, substantia nigra og prefrontale cortex.¹⁶ Siden dopamin og serotonin spiller en viktig rolle i patofysiologien av TS, kan hovedproblemet ligge i striatal organisasjon og funksjon. Et annet målområde for DBS ved TS har vært posteroventrolateralt i globus pallidus internus (GPi), siden stimulering av denne har tidligere vist seg å ha effekt ved dystoni.⁴³

Man hadde siden 1955 forsøkt å redusere de intraktable symptomene til pasienter med TS v.h.a. ulike nevrokirurgiske inngrep, som bl.a. prefrontal lobotomi, bimedial frontal leukotomi, limbisk leukotomi, anterior cingulotomi, og inngrep i thalamus og cerebellum. DBS for TS ble for første gang introdusert i 1999. Vandewalle og medarbeidere valgte en strategi ved å påvirke

centromediane og ventrale orale thalamiske nuclei og substantia periventricularis, basert på thalamotomiene beskrevet av Hassler og Dieckmann i 1970.³⁵

Frem til nå er det fem hjernestrukturer som har vært målet for DBS ved TS. Disse er:

- 1) Thalamus: a) mediale del – krysspunktet mellom centromediane nucleus, substantia periventricularis og nucleus ventrooralis internus
b) mediale del – centromediane nucleus, nucleus parafascicularis
- 2) Globus pallidus internus: a) posteroventrolaterale del
b) anteromediale del
- 3) Nucleus accumbens/Anteriore del av capsula interna

Behandlingsstudier

Det finnes i dag (januar 2010) et begrenset antall studier med små utvalg av pasienter, samt enkelte kasuistikker, når det gjelder DBS hos pasienter med TS. Det har per i dag vært totalt 39 dokumenterte tilfeller av DBS ved TS.³⁶ Her diskuteres resultatene fra 2 randomiserte kontrollerte studier (RCT), 2 prospektive studier, og 6 artikler som beskriver enkelte pasientkasuistikker. Resultatene av studiene og kasuistikkene er oppsummert i henholdsvis tabell3 og tabell4.

*Servello og medarbeidere*³⁸ har behandlet den største samlede gruppen av pasienter hittil, med DBS i en prospektiv kohort. Plasseringen av elektrodene var bilateralt i thalamus, i centromediane-parafascikulære koplekset (CM-Pf) og ventralis oralis koplekset (Voa). Det var 18 pasienter i gruppen, alderen 17 – 47 år. Det var satt opp klare inklusjons- og eksklusjonskriterier. Blant de komorbide tilstandene var OCD, ADHD, depresjon, aggresjon og flere hadde SIB og koprolali. To av pasientene hadde så alvorlige motoriske tics av hode og nakke at de fikk cervical myelopati som resultat. To av pasientene kunne ikke spise på egenhånd grunnet alvorlige tics i armer og hodet. Før DBS kunne bare 7 av 18 pasienter fungere i arbeidslivet.

Alle pasientene brukte tilleggsmedikasjon som pimoqid, klonidin, fluvoxamin, haloperidol, tetrabenazin og sulprid.

Ved justering av stimuleringsparameterne opplevde de fleste pasientene vertigo, noen fikk ubehag i mageregionen, fire fikk forbigående tåkesyn. En pasient utviklet okulær deviasjon. Det ble ikke observert alvorlige postoperative komplikasjoner.

Pasientene ble fulgt opp i 3 – 18 måneder, og alle 18 responderte godt på DBS med en markant redusert sum på YGTSS. 3 av pasientene trengte ingen medikasjon etter DBS, de resterende 15 resuserte dosen med 25 – 50% av tidligere. De komorbide symptomene av OCD, SIB og forvarslene avtok etter DBS, selv om det ikke er beskrevet bruk av standardiserte skjemaer.

Resultatet av en toårig oppfølging av 15/18 av disse pasientene ble publisert av *Porta og medarbeidere*.³⁹ Reduksjonen av symptomene hadde holdt seg stabil, og hos samtlige pasienter var atferdsvanskene forbedret. Det var fravær av negativ effekt på kognitiv status. Det ble konkludert med at den 24 måneder lange oppfølgingen ga sterk evidens om at bilateral stimulering av thalamus reduserer den globale avlorligheten av tics hos pasienter med intraktable TS.

Til tross for god effekt på symptomatologien og til tross for få bivirkninger av prosedyren, er dette allikevel en åpen studie der antallet forsøkspersoner er få. Det manglet dessuten data på 3 av de opprinnelige 18 pasientene ved 24 måneders oppfølging.

*Welter og medarbeidere*⁴⁰ utførte en dobbeltblind randomisert kontrollert studie på 3 pasienter med TS, der målet for stimuleringen var det centromediane parafascikulære komplekset i thalamus (CM-Pf) og den ventromediale delen av GPi bilateralt. Det var satt opp klare inklusjonskriterier. Komorbide tilstander var borderline personlighetsforstyrrelse, arithmomi og angstsymptomer. Alle fortsatte å ta medikamenter under DBS, som var bl.a. pimozid, clonazepam, tiaprid, diazepam og risperidon. Pasienten med borderline personlighetsforstyrrelse hadde i tillegg SIB og kopropraksi.

2 måneder etter kirurgi ble ulike stimuleringsparametre tilfeldig utprøvd på de 3 pasientene. Både pasientene og undersøkerne var blindet. Stimuleringen var enten bilateral i thalamus, bilateralt i pallidum, bilateralt både i thalamus og pallidum, og ingen stimulering (falsk stimulering). Blant bivirkningene var forbigående cheirooral- og munnparestesier og lethargi som varte i noen minutter etter stimulering av henholdsvis thalamus og GPi. Med økt intensitet av stimuleringen av GPi beskrev 2/3 svimmelhet og kvalme, og 1/3 fikk angstsymptomer. 1/3 fikk nedsatt libido under stimulering av thalamus.

Den høyeste reduksjonen av tics var observert med stimulering av ventromedial GPi, som var regnet ut som en reduksjon i YGTSS fra 65 – 96% hos de 3 pasientene. Stimulering av kun CM-Pf førte til en reduksjon i YGTSS på 30 – 64%. Kombinert stimulering av disse to områdene førte ikke til ytterligere reduksjon av alvorligheten av tics (YGTSS reduksjon 43 – 76%). Hos en av pasientene kunne man seponere de antidopaminerge medikamentene et par dager etter DBS, hos pasient 2 kunne dosen reduseres med 66%. Det ble observert en sterkt reduksjon i SIB og impulsivitet ved simultan stimulering av thalamus og GPi. Effekt på kopropraksi eller kopropraksi er ikke beskrevet. 2 av disse tre pasientene kunne fungere i arbeidslivet etter DBS.

Denne studien viser at stimuleringen av GPi gir en bedre effekt på reduksjon av TS symptomene enn stimulering av thalamus, men at ved stimulering av thalamus i tillegg kan man også se en reduksjon av de komorbide trekkene.

*Maciunas og medarbeidere*⁴¹ foretok en dobbeltblindet randomisert kontrollert studie på 5 personer. Målet var høyfrekvent stimulering av den anteriore delen av det centromediane parafascikulære komplekset i thalamus (CM-Pf). Det var klare inklusjons- og eksklusjonskriterier. Blant de komorbide tilstandene var OCD, ADHD og depresjon.

Omtrent tre uker etter implantasjonen av elektrodene, ble parameterne justert og det ble påbegynt en 28-dagers randomisert periode der stimulatoren var uavhengig slått på eller av enten på høyre eller venstre side i flere dager i strekk. Både pasientene og undersøkerne var blindet for statusen av stimuleringen. Etter 4 uker ble begge stimulatoren aktivert og pasientene ble fulgt i 3 måneder i en åpen observasjonsstudie.

Det ble ikke observert bivirkninger ved prosedyren, bort sett fra en pasient som fikk en psykotisk episode i løpet av behandlingen. Dette var imidlertid tilskrevet hans daværende stressende livssituasjon, og ble effektivt behandlet med ziprasidon og haloperidol.

3 av 5 pasientene responderte på behandlingen. Den unilaterale stimuleringen viste seg å være ineffektiv. Det var en reduksjon i YGTSS på 44%, sammenlignet mellom verdien preoperativt og etter 3 måneder. Det ble også observert en reduksjon i OCD-symptomene og depresjon. Ingen nevropsykiatriske bivirkninger ble observert ved tremånederskontrollen. Man fant ingen klare faktorer som kunne forklare manglende respons blant de to resterende pasientene. Det begrensede antallet pasienter gjør imidlertid at resultatene blir mer usikre og ikke direkte appliserbare på en større pasientpopulasjon med TS.

*Visser-Vandewalle og medarbeidere*⁴² fulgte tre pasienter i alderen mellom 28 og 45 år, som hadde intraktable symptomer, og hadde respondert dårlig og med flere bivirkninger på standard medikasjon mot TS. Den største bivirkningen hos disse tre var depresjon. Det ble brukt høyfrekvent DBS i centromediane nucleus, substantia periventricularis og nucleus ventrooralis internus. Alle hadde OCB i tillegg, men det var ingen annen komorbiditet. 2/3 hadde SIB. Det var ingen klare inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Man brukte filming av pasientene før og etter operasjonen, og ved langtidsoppfølging, til å bestemme alvorlighetsgraden, der man målte antall tics per 10 minutter. Samtlige pasienter opplevde en sederende effekt ved maksimal stimuleringsamplitude som hadde best effekt på suppressjonen av tics. Ved langtidsoppfølgingen foretrakk alle tre å redusere stimuleringsintensiteten ved fysisk anstrengelse. En pasient beskrev økt libido. En annen fikk erekttil dysfunksjon.

Ved langtidsoppfølging var ticsreduksjonen fra 72,2 – 90,1% hos de tre pasientene. Deres mest invalidiserende tics og SIB hadde gått i full remisjon. Det samme ble rapportert for OCB. Det ble her allikevel ikke brukt internasjonale standardiserte diagnostiske tester.

Pasientkasuistikker

I tabell 4 er det oppsummert resultater fra 6 kasuistikker der ulike strukturer har vært utprøvd som mål i DBS ved TS. 5/6 er på voksne pasienter, mens den ene har vært utført på en 16-årig gutt⁴⁶.

Alle pasientene behandlet med DBS i disse studiene og i kasuistikkene hadde svært alvorlige symptomer som hemmet dem sterkt i det sosiale. Flere bodde hjemme med foreldrene eller på institusjon og trengte konstant pleie, selv i voksen alder. De hadde hatt liten effekt av tidligere medikamenter, og SIB var et vanlig trekk blant de fleste.

Pasienten til *Dehning og medarbeidere*⁴⁴ opplevde full remisjon av tics etter GPi stimulering. Det er imidlertid ikke beskrevet om det var pasienten selv som beskrev seg som ticsfri, eller om dette var testet med f.eks. videoobservasjon. Bedringen kunne også skyldes selve sykdommens fluktuerende egenskaper, men er lite sannsynlig grunnet pasientens tidligere alvorlige og hyppige tics, med SIB og 3 suicidalforsøk. Hun kunne seponere aripirazol og tiaprid etter 6 uker med DBS, men det er ikke beskrevet et eventuelt senere behov for medikamenter. Det er ikke beskrevet om DBS hadde hatt effekt på hennes OCB.

*Vernaleken og medarbeidere*⁴⁵ dokumenterte en DBS-relatert modulering i dopamintransmisjon med PET (positronemisjonstomografi). Dette var andre forsøket med DBS hos denne pasienten, da han ett år tidligere ikke hadde respondert på DBS bilateralt i GPi. Nå hadde elektrodene blitt plassert bilateralt i thalamus. 6 måneder etter operasjonen ble pasienten undersøkt med to [¹⁸F]fallyprid (FP) PET scans 1 dag mellom hvert scan. FP er en høyaffinitetsligand for D2/D3 dopaminreseptorer både i striatum og ekstrastrialt. Det var funnet en meget stor reduksjon i dopaminerg transmisjon i forbindelse med DBS, på grunnlag av den økte bindingsaffiniteten av FP til D2/D3 dopaminreseptorene. Dette er tenkt å skyldes en mindre frigjøring av dopamin under bilateral stimulering av thalamus. Dette syntes å være en reell effekt, og ikke en effekt av anestesi (pasienten måtte få propofol og remifentanyl for å minske bevegelsene i forbindelse med PET) som motsatt ville ha ført til mindre binding av FP.⁴⁵ Denne kasuistikken gir et innblikk i hvordan DBS kan fungere når thalamus er målstrukturen, og at den da kan ha en hemmende effekt på dopaminfrigjøringen, som ligner effekten av antipsykotika.

Det foreligger ingen klare standardiserte mål for bedring av hans komorbiditet, og det er heller ikke beskrevet effekt på hans SIB. Det er ikke nevnt noe om tilleggsmedikasjon, som kunne forsterke effekten av stimuleringen.

Det at stimuleringen av GPi ikke hadde effekt og at man måtte endre målstrukturen her, kan man spekulere i skyldes en individuell variasjon i etiologien og symptomatologien hos de ulike TS-

pasientene. Man kan sammenligne dette med noen som tåler og får god effekt av f.eks. risperdon, mens andre vil få sine symptomer tilstrekkelig dempet med aripiprazol.

Per idag er den yngste personen operert med DBS for TS en 16 år gammel gutt (*Shahed m.fl.*⁴⁶). Stimuleringen var her bilateralt i GPi. Pasienten hadde hatt symptomer fra 3 års alderen og OCB fra 5 års alderen. Han hadde fått forverret symptomatologien med kopropraksi, koprolali, høye skrik, berøring og griping etter andre, brekninger som førte til emese, han stakk seg selv i øynene, klorte seg i ansiktet, slo seg selv og skrek til han ble hes. Han hadde markert akademisk og sosial svekkelse. Denne kasuistikken er beskrevet detaljert for å illustrere hvor alvorlig TS kan være, og hvorfor man valgte DBS i så ung alder og ikke ventet med at ticsene skulle avta slik som forventet for et naturlig forløp av sykdommen. Hans YGTSS verdi ble redusert fra 90 til 14, og ved CY-BOCS var det en reduksjon fra 16 til 5 ved 6 månederskontrollen. Ved nevrokognitiv testing fant man en bedring i verbal resonnering, psykomotorisk tempo, mental fleksibilitet og visuell persepsjon. Det er ikke beskrevet hvilke medikamenter eller eventuelle dosereduksjoner som måtte til ved 6 månederskontrollen.

Pasienten til *Kuhn og medarbeidere*⁴⁷ hadde vært nærmest konstant innlagt og ofte holdt fast grunnet alvorlig SIB. Nucleus accumbens ble her valgt som målstrukturen med god effekt på ticsreduksjon og OCD, samt SIB. Denne fremgangsmåten var basert på en studie av pasienter med alvorlig OCD og angst som hadde hatt god effekt av stimulering av dette området.⁴⁷ I nucleus accumbens er dopamin den viktigste transmitteren. Dette kan peke i retning av at OCD muligens kan ha lignende etiologi som TS.⁽⁴⁷⁾

Oppsummering

Studiene og kasuistikkene viser lovende resultater for DBS hos pasienter med alvorlig TS som ingen annen behandling har virket på. Det har heller ikke ut i fra følgende materiale vært registrert alvorlige per- og postoperative komplikasjoner. Det ble observert en del bivirkninger som forbigående cheirooral- og munnparesier, lethargi, svimmelhet, kvalme, angstsymptomer, nedsatt libido, vertigo, forbigående tåkesyn og sederende effekt ved optimale stimuleringsparametere for reduksjon av tics, permanent bradykinesi av venstre ekstremiteter og psykotisk episode^{38,40,41,42,43}. Det ble ikke observert nedsatt kognitiv status ved oppfølging i noen av studiene eller kasuistikkene, og heller ingen alvorlige komplikasjoner. Til tross for dette eksisterer risikoen for alvorlige per- og postoperative komplikasjoner som intrakraniell blødning, hemiparese, eller infeksjon.

Før DBS blir et standard behandlingstilbud må man ha klare internasjonale utvelgelseskriterier for DBS mot TS, som det bl.a. er ved DBS ved Parkinsons sykdom. Til nå er det kun publisert kriterier fra Tourette Syndrome Association⁴⁹ og Dutch-Flemish Tourette Surgery Study Group³⁵, som bl.a. setter grensen for operasjon til over 25 år. Det er imidlertid flere pasienter som har vært operert før de nådde denne alderen, og det er derfor ennå uenighet om hvor lavt aldersgrensen

skal strekke seg. Man må legge stor vekt på pasientens sosiale og kognitive funksjon når man tar DBS i betraktning. Et annet argument for å senke aldersgrensen er en forebyggende effekt på den sosiale uførheten og spørsmålet om hvor lenge pasienten må lide før man kan forvente at ticsene forbedres som et naturlig forløp av sykdommen.

DISKUSJON

Aripiprazol

I behandlingen av alvorlig TS som ofte forverres ytterligere av komorbide tilstander som OCD og ADHD, må man balansere mellom å oppnå maksimal ticsreduksjon og optimal sosial fungering, mot bivirkningene som ikke er til å unngå ved dagens medikamenter.

To av de nyere og lovende behandlingene som viser en markant effekt på intraktabel TS, og som viser en gunstig bivirkningsprofil, er aripiprazol og DBS.

Ved bruk av de tradisjonelle atypiske antipsykotika forekommer en del bivirkninger som EPB, sedasjon, vektøkning og økning i nivå av prolaktin.²⁰ Ved bruk av aripiprazol er det demonstrert en manglende elevasjon av prolaktin²⁶ og mindre adrenerge og anticholinerge bivirkninger samt mindre tendens til vektøkning. Dette kan tenkes å være mediert av reseptorbindingsprofilen og den dopaminstabiliserende effekten til aripiprazol. Dette taler i favør av bruken av aripiprazol som en alternativ behandling ved TS, i lave doser, mellom 2,5 og 20 mg.

Til tross for at aripiprazol viser en gunstig bivirkningsprofil, er den ikke uten alvorlige bivirkninger, og det har blitt registrert økt agitasjon, økt stemningslabilitet, angst og EPB (akatisi, parkinsonisme, bradykinesi, tremor, maskeansikt) ved bruk av denne²⁵. Det ble imidlertid i studiene med slike bivirkninger tillatt bruk av medikamenter mot komorbide lidelser som OCD, ADHD, bipolar lidelse og depresjon, som kunne muligens øke forekomsten av bivirkninger.

Ved bruk av aripiprazol hos barn med TS ble det funnet en økt tendens av EPB og vektøkning sammenlignet med tidligere studier av voksne behandlet med aripiprazol for schizofreni.^{25,26} Derfor kan dette være grunn til å tro at yngre pasienter er mer utsatt for EPB og vektøkning ved behandling av TS. Dette taler for at man bør vise forsiktighet i bruken av aripiprazol hos barn, eller man kan følge nøye med parametere som lipidprofil, vekt og BMI under behandling med aripiprazol.

Andre bivirkninger som er beskrevet er fatigue, svimmelhet, sedasjon, munntørrehet, kvalme og hodepine. Det var imidlertid beskrevet flest bivirkninger i studiene der pasientene tok annen medikasjon samtidig med aripiprazol, som kunne ha bidratt til eller forsterket disse. Det ser også ut som om det var mer bivirkninger i studiene der det var registrert høyere dose av aripiprazol. Et mulig tiltak for å redusere sedasjon kan være å endre dosetidspunktet fra morgen til kveld, som

Seo og medarbeidere²¹ gjorde med god effekt hos sine pasienter, dersom pasienten ellers tåler aripirazol godt.

Grunnet sin serotoninerge effekt har aripirazol vist seg å ha en gunstig virkning på OCD-symptomer hos pasienter med TS^{24,26,30}. Aripirazol kan da være et alternativ dersom pasienten viser liten toleranse for den tradisjonelle behandlingen. Man har da dessuten også muligheten til å bruke ett middel istedet for to.

Aripirazol kan etter dagens litteratur ikke erstatte de andre behandlingsmulighetene, til tross for svært god effekt i studiene og enkeltkasuistikkene beskrevet her. En av grunnene til dette er at utvalget av pasienter er meget lite i hver studie, utvelgelseskriteriene varierer, det er ikke brukt kontrollgrupper, og det er ikke brukt like standardiserte skjemaer i vurderingen av symptomene. Dessuten varierer oppfølgingstiden meget i studiene og i kasuistikkene. Det skilles heller ikke mellom barn og ungdom med tanke på dose. Det er i flere studier og kasuistikker ikke beskrevet virkning av aripirazol på de komorbide tilstandene. Derfor kan man ikke trekke en sikker konklusjon om effekten av aripirazol på bakgrunn av studiene omtalt ovenfor.

Man trenger dobbelt-blindete randomiserte kontrollerte studier, der man sammenligner større grupper av pasienter med TS, med en placebogruppe som kontroll. Man bør også ha studier som sammenligner aripirazol og et annet atypisk antipsykotikum, som f.eks. risperidon. Det bør forsøkes å ha separate grupper av barn (før puberteten) og ungdom/voksne med tanke på dose og bivirkningsprofil. Det kan også forsøkes å skille mellom grupper av ren TS, og TS sammen med f.eks. ADHD, eller OCD. Man trenger en tverrfaglig oppfølging av pasientene på lang sikt.

Dyp hjernestimulering

DBS er foreslått å kunne endre dopamintransmisjonen i hjernen⁴⁵, men de eksakte virkningsmekanismen er foreløpig ikke fullstendig klarlagt. Strukturene det til nå har vært fokusert på er de ulike områdene i thalamus, globus pallidus internus (GPi) og nucleus accumbens (NA)/anteriore del av capsula interna, men det er ennå ikke enighet om hvilken av disse strukturene det kan være mest gunstig å fokusere på. Ut ifra erfaringene beskrevet ovenfor, kan det tyde på at stimulering av GPi og NA kan ha større effekt på SIB og OCD enn stimulering av strukturene i thalamus. Det ser ut til at stimuleringen må i alle tilfeller være bilateral. Muligens må ulike strukturer være tilpasset den enkelte pasient, slik som medikamentene, dvs. at man velger målstrukturene etter symptomatologien og etter komorbiditet, hvis denne finnes hos den aktuelle kandidaten. Det samme gjelder selve stimuleringsparameterne som varierer fra studie til studie, som kan sammenlignes med dose av medikasjon.

DBS var ikke funnet å være uten bivirkninger, bl.a. var det registrert svimmelhet, kvalme, angstsymptomer, nedsatt libido, sederende effekt og permanent bradykinesi av ekstremiteter^{38,40,41,42,43}. Flere av disse forekom imidlertid ved oppjustering av stimuleringsparameterne, som kan sammenlignes med økt dose av et medikament, og gikk

tilbake ved nedjustering av parameterne. Det ble ikke observert alvorlige postoperative komplikasjoner i de ovenfor nevnte studiene og kasuistikkene. DBS syntes ikke å ha virket negativt inn på den kognitive funksjonen hos pasientene

DBS har kun vært brukt på pasienter med svært alvorlig TS oftest med sterk SIB og komorbiditet, bl.a. OCD og ADHD, og har i litteraturen fremstilt ovenfor hatt god effekt, i noen tilfeller med full remisjon av tics⁴⁴. Det var også beskrevet tilbakegang av OCD og hyperaktivitet i noen av tilfellene^{41,45,46}. Det har vært en gunstig effekt av DBS også i form av at flere kunne tåle reduksjon av sine medikamenter, og noen kunne seponere tilleggsmedikasjonen.^{38,40} Samtidig bruk av medikamenter ved DBS kunne imidlertid ha bidratt med falskt forhøyet slutteffekt.

Man har vært tilbakeholdende med å utføre DBS på barn, siden sykdommens alvorlighet ofte avtar med alderen. En annen grunn til at man bør vente med DBS hos de yngre pasientene, er at hjernestrukturen fortsetter å endre seg helt frem til 20-årene, som igjen kan være grunnlaget for at symptomene etter hvert blir mildere eller forsvinner helt. Det er imidlertid ikke klarlagt hvordan de ulike strukturene endrer seg hos pasienter med TS.¹⁶

Det foreligger i dag ikke nok grunnlag for at DBS kan erstatte dagens behandling for TS, men den kan være et alternativ for pasienter med svært alvorlig TS med SIB samt med annen komorbiditet. Studiene som foreligger i dag har et lite utvalg av pasienter, det mangler kontrollgrupper, og det var i flere tilfeller tillatt bruk av andre medikamenter under behandling med DBS og i oppfølgingsperioden. Det er heller ikke brukt like standardiserte skjemaer for vurdering av symptomer og ofte ingen standardiserte utvelgelseskriterier for denne prosedyren. Dette gjør at resultatene av studiene vanskelig kan sammenlignes og appliseres på en større populasjon.

Det må finnes klare internasjonale utvelgelseskriterier for slike pasienter. *Porta og medarbeidere*³⁹ har foreslått en total sum av YGTSS \geq 49, med den subjektive delen som går på sosial uførhet (impairment) på >30 som minste summen som et av mulige kriterier for DBS ved TS.⁵⁰ Kun YGTSS er imidlertid ikke nok – man må i tillegg legge vekt på pasientens sosiale og kognitive funksjon. Det finnes i dag forslag til utvelgelseskriterier fra Tourette Syndrome Association⁴⁹ og Dutch-Flemish Tourette Surgery Study Group³⁵, som bl.a. setter grensen for operasjon til over 25 år. Et argument for å senke denne aldersgrensen er en forebyggende effekt på den sosiale uførheten og spørsmålet om hvor lenge pasienten må lide før man kan forvente at ticsene forbedres som et naturlig forløp av sykdommen.

Det kreves større randomiserte kontrollerte studier for DBS mot TS, gjerne sammenlignet med annen behandling, der det fortrinnsvis ikke er brukt andre medikamenter samtidig, og der man i tillegg sammenligner effekten av stimuleringen av de ulike strukturene. Det kan være vanskelig å få nok pasienter med på dobbelt-blindete studier grunnet at dette er en invasiv prosedyre, og det

er få som kan tenkes å gå med på risikoen for komplikasjoner der de samtidig risikerer å ikke få noen effekt av behandlingen. Man kan også diskutere om det er etisk forsvarlig å ha en dobbelt-blinding når det gjelder DBS. Pasientene må i alle tilfeller bli grundig informert om hva prosedyren og den aktuelle studiedesign innebærer, og de bør gi skriftlig samtykke. Av studiene omtalt ovenfor har det blitt utført to dobbelt-blindete randomiserte studier, men med et meget lite utvalg av pasienter, henholdsvis 3 og 5.^{40,41}

Man må satse på langvarig og tverrfaglig oppfølging av disse pasientene, med bl.a. en nevrokirurg, nevrolog og psykiater, ikke minst grunnet symptomenes naturlige fluktuasjon, som er en viktig feilkilde til effekt av all behandling av TS. Effekten av resultatene må i tillegg være målt og fremstilt v.h.a. standardiserte internasjonale skjemaer som bl.a. YGTSS, samt skalaer som Y-BOCS for de komorbide symptomene. Den lave prevalensen av TS kan gjøre det vanskelig å samle et stort nok utvalg pasienter til randomiserte kontrollerte studier. Dersom man bruker slike standardiserte kriterier kan det være en mulighet for å registrere kasuistikker i en internasjonal database og foreta retrospektive studier.

Til slutt må det nevnes at man bør være forsiktig med å generalisere resultatene av de her omtalte studiene og kasuistikkene til en annen populasjon med TS, siden dette er behandlingsresistente grupper av pasienter. Dette kan være grupper av individer med spesielle tilgrunnliggende etiologiske faktorer.

KONKLUSJON

Aripiprazol og DBS viser en lovende og markant effekt på symptomreduksjon ved intraktabel TS og på de ofte medfølgende komorbiditetene som bl.a. OCD og ADHD. Det må randomiserte kontrollerte studier til for å si noe sikkert om effekten og bivirkningsprofilen til disse behandlingsformene. Disse studiene bør ha et større utvalg av pasienter og det bør brukes standardiserte skjemaer for vurdering av symptomene før og etter behandlingen. Pasientene må følges opp i et tverrfaglig team. For DBS kreves i tillegg klare internasjonale utvelgelseskriterier. Aripiprazol kan forsøkes hos barn, men denne gruppen kan muligens være mer sårbar for metabolske og ekstrapyramidale bivirkninger. DBS bør kun forsøkes hos barn som en siste utvei grunnet at TS-symptomene gradvis avtar med alderen.

TABELL1. Studier, aripiprazol.

Studie (design)	Diagnose, diagnose-manual	Komorbiditet	Antall deltakere	Alder	Annen samtidig medikasjon	Daglig dose aripiprazol (gj.snittlig slutt-dose)	Varighet av behandling	Symptombedring av TS etter avsluttet behandling	Bivirkninger
Seo m.fl. (prospektiv, åpen) ²¹	TS , kroniske vokale tics, kroniske motoriske tics (DSM-IV)	Ikke beskrevet	15	7-19	Ingen	8,17mg ± 4,06 (0,20mg/kg)	12 uker	TTSS: <u>24,53</u> (± 11,12) til <u>10,87</u> (± 7,54) (p<0,001, p-verdi<0,05) YGTSS: <u>54,53</u> (± 18,19) til <u>25,87</u> (± 17,21) (p<0,001, p-verdi<0,05)	Kvalme , sedasjon
Kawohl m.fl. (retrospektiv) ²²	TS (DSM-IV)	Ikke beskrevet	10	21 - 36	Ikke beskrevet	15mg (SD=9)	4 til 18 måneder	YGTSS: <u>66,8</u> (SD=21,97) til <u>42,2</u> (SD=20,16) (p=0,008, p-verdi <0,05)	Akatisi
Yoo m.fl.(pilot-studie) ²³	TS (DSM-IV)	ADHD (6/14) (DSM-IV)	14	7 - 17	Ingen	10,89mg (2,5 – 15mg)	8 uker	TTSS: <u>27,64</u> (5,96) til <u>16,57</u> (SD=5,23)	Oppkast, kvalme,hyper-somni, vektøkning

Murphy m.fl. (retrospektiv) ²⁴	TS (ukjent manual)	OCD (3/11), depresjon (1/11), ADHD (3/11)	6	8 - 19	Ikke beskrevet	11,7mg (5 – 20mg)	12 uker	TTSS: <u>31,2</u> (SD=8,2) til <u>13,7</u> (SD=4,4) reduksjon på 56%. CY-BOCS: fra <u>28,2</u> (SD=4,1) til <u>8,2</u> (SD=5,5) reduksjon på 71%	Klaping med tenner, tretthet, munntørrhet, håndtremor, vektøkning, økning i BMI
Budman m.fl. (retrospektiv) ²⁵	TS (DSM-IV)	Intermitterende eksplosiv forstyrrelse (29/37), OCD (31/37), ADHD (31/37), alvorlig depresjon (1/37), bipolar lidelse (1/37) (DSM-IV)	37 (kun 29 gjennomførte)	8-18	Samtidig annen medikasjon mot komorbide lidelser, ikke nærmere presisert	11,69mg (SD=7,15)	6 – 12 uker	CGI-Tics: fra <u>4,38</u> (SD=0,81) til <u>2,69</u> (SD=0,88) CGI-Rage: <u>4,96</u> (SD=1,22) til <u>2,53</u> (SD=1,13)	Økt angst og agitasjon, økt stemningslabilitet, akatisi, EPB, angst, kvalme, hodepine, svimmelhet, sedasjon, vektøkning
Lyon m.fl. (åpen, prospektiv) ²⁶	TS (DSM-IV)	OCD(3/11), ADHD(9/11), alvorlig depresjon (1/11) (DSM-IV)	11 (kun 10 gjennomførte)	7-19	Citalopram, escitalopram	4,5mg ± 3,0mg (1,25 – 13,75mg)	10 uker	YGTSS(alvorlig TS): <u>69,14</u> ± 5,90 til <u>40,17</u> ± 13,01 (p=0,018, p-verdi<0,05) TTSS: <u>33,43</u> ± 2,30 til <u>20,43</u> ± 6,35 (p=0,017) YGTSS(resten): fra <u>49,00</u> ± 13,88 til <u>21,50</u> ± 10,79 (p=0,068). TTSS: fra <u>19,00</u> ± 10,25	En pasient måtte trekke seg grunnet intolerabel akatisi. Muskel- og leddsmerter, hodepine, ubehag i mageregionen, fatigue, svimmelhet, sedasjon,

	til <u>10,25</u> ± 4,57 (p=0.068)	munntørrhet
	CY-BOSC: fra <u>8,18</u> ± 6,15 til <u>3,45</u> ± 3,05 (p=0.035)	

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder; CGI-Tics = Clinical Global Impressions – Tics; CGI-Rage = Clinical Global Impressions – Rage; CY-BOCS = Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde utgave; EPB = ekstrapyramidale bivirkninger; OCD = Obsessive-Compulsive Disorder; TTSS = Total Tic Severity Score; YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale

TABELL 2. Enkeltkasuistikker, aripiprazol.

Kasuistikk	Alder/ kjønn	Diagnose, særtrekk, diagnosemanual	Familiehistorie med TS/tics/psykiatri/ nevrologi	Komorbiditet	Daglig slutt- dose av aripiprazol	Annen samtidig medikasjon	Varighet av behandlingen	Bedring- subjektivt/objektivt start vs. slutt (evt. % bedring)	Bivirkninger
Kastrup m.fl. ²⁰	33år, mann	TS med koproali (DSM-IV)	Ingen	Ingen	15mg	Ingen	16 uker	TTSS: 40 vs. 26	Ingen observerte
Kastrup m.fl. ²⁰	48år, mann	TS med SIB (DSM-IV)	Ingen	Ingen	15mg	Ingen	16 uker	TTSS: 20 vs. 13	Ingen observerte
Dehning m.fl. ²⁷	19år, kvinne	TS med SIB, kompulsjoner (ikke beskrevet manual)	Ikke beskrevet	Sannsynligvis OCD	10mg	Ikke kjent	2 uker (deretter fulgt over noen måneder, ukjent hvor lenge)	Nærmest tics-fri for første gang på 13 år, gjelder også SIB	Ingen observerte
Padala m.fl. ²⁸	55år, mann	TS (DSM-IV)	Ikke beskrevet	Bipolar lidelse, alkoholmisbruk (DSM-IV)	10mg	Litium (900mg/dag)	16 uker	YGTSS: 74 vs 36 (51%) TTSS: 34 vs 16 (53%) Subjektivt: Stor bedring i både hypomane symptomer og tics	Ingen observerte
Padala m.fl. ²⁸	39år, mann	TS med koproali (DSM-IV)	Bipolar lidelse, depresjon, alkoholmisbruk	Alvorlig depresjon, panikklidelse (DSM-IV)	30mg	Ikke beskrevet	18 uker	YGTSS: 94 vs 45 (52%) TTSS: 44 vs 25 (43%) Subjektivt: Følelse av lettelse og bedre sosial fungering	Svimmelhet 2 dager etter oppstart som ga seg spontant
Bubl m.fl. ²⁹	19år, kvinne	TS med impulsivitet og aggressiv atferd (ukjent manual)	Ingen	Ingen (muligens ADHD-lignende grunnet impulsiviteten)	40mg	Ingen	1 år	Subjektivt: "dramatisk" bedring, av både tics og impulsivitet.	Ikke beskrevet.

Bubl m.fl. ²⁹	21år, mann	TS (manual ikke kjent)	Ingen	Ingen	15mg	Ingen	4 måneder	Subjektivt: god respons på både vokale og motoriske tics	Ikke beskrevet.
Winter m.fl. ³⁰	Ukjent alder, pas. etter fylte 20år	TS med SIB og kopropaksi (DSM-IV)	Ikke beskrevet	OCD (DSM-IV)	7,5mg	Lopinavir, lamivudin, zidovudin (ukjent dose)	6 måneder	YGTSS: 81 vs 45 TTSS: 41 vs 21 Y-BOCS: 34 vs 13 Subjektivt: "Hadde ikke følt seg så bra på 24 år." "Dramatisk" forbedring både av tics og av OCD.	Ingen observerte
Ben m.fl. ³¹	28, mann	TS med koprolali og aggresjon (ukjent manual)	Ikke beskrevet	ADHD som barn	15mg	Ingen	14 måneder	YGTSS: 55 vs 15, samt fullstendig tilbakegang av enkle vokale tics og koprolali	Ingen observerte
Stenstrøm og Sindø ³²	20år, mann	TS (ukjent manual)	Ikke beskrevet	Ingen	15mg	Ingen	14 måneder	Subjektivt: Markant reduksjon av tics samt ticstrang. Fikk god sosial trivsel.	Ingen observerte

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde utgave; OCD = Obsessive-Compulsive Disorder; SIB = self-injurious behavior; TTSS = Total Tic Severity Score; YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale; YBOCS = Yale Brown Obsessive Compulsive Scale;

TABELL3. Studier, DBS.

Studie(design)	Antall pasienter, kjønn, alder	Diagnose, særtrekk, diagnose-manual	Anatomisk lokalisasjon av elektrodene, stimulerings-parametere (amplitude/frekvens/pulsbredde)	Komorbiditet	Samtidig medikasjon	Varighet av oppfølgingen	Bedring-subjektivt/objektivt, effekt på komorbiditet	Bivirkninger
Servello m.fl. ³⁸ (prospektiv kohort)	18 (15 menn, 3 kvinner) 17 – 47 år	TS (DSM-IV), SIB (9/18) aggresjon (8/18), koprolali (10/18)	Bilateralt i thalamus: CM-Pf og Voa 2,4 – 4 V, 120 – 130 Hz, 90 - 120µs	OCD (9/18) ADHD (1/18), depresjon (3/18),	Klonidin, typiske og atypiske antipsykotika	3 – 18 måneder	YGTSS: <u>80,83</u> (SD=11,98) vs <u>28,56</u> (SD=17,47) 3/18 kunne seponere tidligere medikasjon, 15/18 kunne redusere den tidligere dosen med 25 – 50%	Vertigo, ubehag i mageregionen, forbigående tåkesyn, okulær øyedevisjon (1/18), alle ved justering av stimuleringsparametrene. Ingen alvorlige postoperative komplikasjoner.
Welter m.fl. ⁴⁰ (RCT)	3 (2 kvinner, 1 mann) 30 – 36 år	TS (DSM-IV), SIB + koprolali + kopropaksi (1/3)	Bilateralt i thalamus: CM-Pf. Bilateralt i GPi: den ventromediale del (disse to strukturene ble sammenlignet) 1,5V, 130Hz, 60µs	Borderline personlighetsforstyrrelse (1/3), aritmomani (1/3), angstsymptomer (1/3)	Typiske og atypiske antipsykotika	20 – 60 måneder	YGTSS: Bilat. GPi: 65 – 96%. Bilat. thalamus: 30 – 64%. Begge samtidig: 43 – 76%. SIB og borderlinetrekene bedret seg ”dramatisk”. (GPi) Samme med aritmomani og angst. 2/3 kunne fungere i arbeidslivet etter DBS.	Cheirooral- og munnparesier, lethargi som varte i noen minutter etter stimulering av henholdsvis thalamus og GPi. Med økt intensitet av stimuleringen av GPi beskrev 2/3 svimmelhet og kvalme, og 1/3 fikk angstsymptomer. 1/3 fikk nedsatt libido under stimulering av thalamus.

Maciunas m.fl. ⁴¹ (RCT)	5 (alle menn) 18 – 34 år	TS (DSM-IV)	Bilateralt i thalamus: den anteriore delen av CM-Pf. 3,5 – 3,6V, 90 – 210Hz, 90 – 210µs	ADHD (3/5), OCD (4/5), depresjon (5/5).	Medikamenter mot de komorbide tilstandene, ikke nærmere spesifisert	3 måneder	3/5 responderte med YGTSS: 89.0 ± 9.0 vs 50.2 ± 32.5 (44%). VAS: 42.6 ± 22.0 vs 65.0 ± 21.4 Y-BOCS: 12.6 ± 10.7 vs 7.0 ± 4.2 Tilbakegang av depresjon.	Psykotisk episode hos en pasient.
Visser-vandewalle m.fl. ⁴² (prospektiv studie)	3 (28 – 45)	TS (TSCSG), SIB (2/3)	Bilateralt i thalamus: centromediane nucleus, substantia periventricularis og nucleus ventrooralis internus. 2,2 – 3V, 65-130Hz, 210µs	OCB (3/3)	Ingen opplysninger.	8 måneder – 5 år	Videobasert evaluering, reduksjon av tics/10 minutter: Pas.1: 90,1% (5 år) Pas.2: 72,2% (1 år) Pas.3: 82,6% (8 måneder)	Sederende effekt ved optimal stimuleringsintensitet mot tics. Endring i seksuell funksjon hos 2/3.

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder; CM-Pf = Centromediane-parafascikulære Komplekset; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde utgave; GPi = Globus Pallidus Internus; OCB = Obsessive-compulsive Behavior; OCD = Obsessive-Compulsive Disorder; SIB = self-injurious behavior; TSCSG = Tourette Syndrome Classification Study Group; TTSS = Total Tic Severity Score; VAS = Visuell Analog Skala; Voa = Ventralis Oralis Komplekset; Y-BOCS = Yale Brown Obsessive Compulsive Scale; YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale

TABELL4.Enkeltkasuistikker, DBS.

Kasuistikk	Alder, kjønn	Diagnose, særtrekk, diagnose-manual	Anatomisk lokalisasjon av elektrodene, stimulerings-parametere (amplitude/frekvens/pulsbredde)	Komorbiditet	Tidligere medikasjon	Samtidig medikasjon	Varighet av oppfølgingen	Bedring-subjektivt/objektivt, effekt på komorbiditet	Bivirkninger
Diederich m.fl. ⁴³	27 år, mann	TS (DSM-IV)	Bilateralt i posteroventrolaterale GPI. 2V, 185Hz, 60µs	Sekundær depresjon som følge av TS, mild OCB	Klonidin, benzodiazepiner, antiseptiva	Ingen	14 måneder	73% reduksjon i tics/min ved videoopptak. YGTSS: 83 vs 44 Mindre selvopplevd tics-trang. Reduserte depresjonssymptomer. Ingen bedring i OCB.	Mild fatigue i flere måneder. Permanent pronasjons-/supinasjons-bradykinesi av venstre ekstremiteter, især hånden. Skyldtes et mindre hematoma ved spissen av den ene elektroden. Var godt tolerert.
Dehning m.fl. ⁴⁴	44 år, kvinne	TS (DSM-IV), SIB – 3 suicidal-forsøk	Bilateralt i GPI. 4,2 V, 145Hz, 210 µs	OCB	Tradisjonelle antipsykotika, opioid agonister, α-2-adrenoreseptor-agonister, immunoglobuliner, plasmaferese, aripiprazol + tiaprid + elektrokonvulsiv terapi	Aripiprazol + tiaprid (ukjent dose) – avsluttet etter 6 ukers stimulering.	12 måneder	YGTSS: 83 vs 10. De siste 10 poengene var ikke grunnet tics men minimal utilpasshet i jobbsituasjonen. Var totalt ticsfri (ang. pas. selv) i de 12 månedene etter stimuleringen. Dette var altså full remisjon av tics. Ikke beskrevet effekt på	Ikke beskrevet.

Vernaleken m.fl. ⁴⁵	OCB.								
	22 år, mann	TS (ukjent manual), SIB,	Bilateralt i thalamus: Nucleus parafascicularis, nucleus dorsomedialis, lamella medialis. 4,4V, 130Hz, 180µs	OCB, depresjon	Flere typer antipsykotika, clomipramin, benzodiazepiner	Ikke beskrevet	6 måneder	YGTSS: 92 vs 59 Også bedring av obsesjoner og affektive symptomer.	
	16 år, mann	TS (ukjent manual), SIB, kopropraksi	Bilateralt i GPI. Høyre side: 5V, 160Hz, 90µs Venstre side: 5V, 145Hz, 90µs	OCB, ADHD	Haloperidol, flufenazin, pimozid, benzodiazepiner, guanfacin, SSRI, tetrabenazin, botulinum toxin injeksjoner i stemmebåndene	Tetrabenazin, venlafaxin, amitryptilin (ukjent dose, men stabil under oppfølgingen)	6 måneder	YGTSS: 90 vs 14 CY-BOCS: 16 vs 5 Markert endring i aggresjon, hyperaktivitet, og konsentrasjonsvansker.	Måtte ha kroppsskjold i 4 uker postoperativt for å hindre at han skadet stimulatorsystemet. Ellers ingen bivirkninger.
	26 år, mann	TS (ukjent manual), SIB – pasienten måtte bli hodlt fast, kopropraksi	Bilateralt i nucleus accumbens, ventralt i capsula interna. 7V, 130Hz, 90µs	OCD (beskrevet som alvorlig)	Diverse tradisjonelle mediakamenter i maksimaldoser, ikke nærmere beskrevet	Ikke beskrevet.	30 måneder	YGTSS: 90 vs 53 (41%) Y-BOCS: 25 vs 9 GAF: 7 vs 41 Nesten komplett remisjon av kopropraksi, svær reduksjon i SIB – trengte ikke fastholding lenger. Mye bedre psykososial fungering.	Ikke observert.
Neuner m.fl. ⁴⁸	38 år, mann	TS (ukjent manual), SIB	Bilateralt i nucleus accumbens, ventralt i capsula interna. 6,0V, 145Hz, 90µs	OCD	Bl.a. atypiske antipsykotika samt SSRI, ikke nærmere beskrevet	Ingen	36 måneder	YGTSS: 100 vs 56 Y-BOCS: 36 vs 14 Fullstendig remisjon av SIB	Ikke beskrevet.

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde utgave; CY-BOCS = Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale; GAF = Global Assessment of Functioning Scale; GPi = Globus Pallidus Internus; OCB = Obsessive-compulsive Behavior; OCD = Obsessive-Compulsive Disorder; SIB = self-injurious behavior; Y-BOCS = Yale Brown Obsessive Compulsive Scale; YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale

REFERANSER

- 1 Strand G: Tourettes syndrom. I: Strand G (red): AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi. ISBN 978-82-450-0841-8, Fagbokforlaget, Bergen 2009.
- 2 Muller N. Tourette's syndrome: clinical features, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(2):161-71.
- 3 Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res* 2009 Dec;67(6):475-83.
- 4 Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001 Oct 18;345(16):1184-92.
- 5 Yale Global Tic Severity Scale. www.pandasnetwork.org/TIC-YGTSS-Clinician.doc.
- 6 World Health Organisation: F 95 "Tics". I: World Health Organisation: ICD-10 Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser: Kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer. ISBN 82-00-45067-8, Universitetsforlaget, Oslo 1999.
- 7 American Psychiatric Association: Tic disorders. I: American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed., Text revision. ISBN 0-89042-024-6, ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 8 The Tourette Syndrome Classification Study Group.
<http://www.tsa-usa.org/Medical/definitionstable.html>
- 9 Bloch MH. Emerging treatments for Tourette's disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2008 Aug;10(4):323-30.
- 10 Robertson MM. Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome: An update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. *J Psychosom Res* 2006 Sep;61(3):349-58.
- 11 Cheung MY, Shahed J, Jankovic J. Malignant Tourette syndrome. *Mov Disord* 2007 Sep 15;22(12):1743-50.
- 12 Strand G: Medikamentell behandling. I: Strand G (red): AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi. ISBN 978-82-450-0841-8, Fagbokforlaget, Bergen 2009, pp 219-228.
- 13 Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette syndrome: the self under siege. *J Child Neurol* 2006 Aug;21(8):642-9.
- 14 Pringsheim T, Lang A, Kurlan R, Pearce M, Sandor P. Understanding disability in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2009 Jun;51(6):468-72.
- 15 Singer HS. Discussing outcome in Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 Jan;160(1):103-5.
- 16 Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 2006 Mar;29(3):175-82.
- 17 Norsk Legemiddelhåndbok. <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>

- 18 Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, Jr., Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, et al. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 2006 Apr;3(2):192-206.
- 19 Pae CU. A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf* 2009 May;8(3):373-86.
- 20 Kastrup A, Schlotter W, Plewnia C, Bartels M. Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2005 Feb;25(1):94-6.
- 21 Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 Apr;18(2):197-205.
- 22 Kawohl W, Schneider F, Vernaleken I, Neuner I. Aripiprazole in the pharmacotherapy of Gilles de la Tourette syndrome in adult patients. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):827-31.
- 23 Yoo HK, Kim JY, Kim CY. A pilot study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006 Aug;16(4):505-6.
- 24 Murphy TK, Bengtson MA, Soto O, Edge PJ, Sajid MW, Shapira N, et al. Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005 Sep;8(3):489-90.
- 25 Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spigel A, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 Oct;18(5):509-15.
- 26 Lyon GJ, Samar S, Jummani R, Hirsch S, Spigel A, Goldman R, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009 Dec;19(6):623-33.
- 27 Dehning S, Riedel M, Muller N. Aripiprazole in a patient vulnerable to side effects. *Am J Psychiatry* 2005 Mar;162(3):625.
- 28 Padala PR, Qadri SF, Madaan V. Aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7(6):296-9.
- 29 Bubl E, Perlov E, Tebartz Van EL. Aripiprazole in patients with Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(2):123-5.
- 30 Winter C, Heinz A, Kupsch A, Strohle A. Aripiprazole in a case presenting with tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Aug;28(4):452-4.
- 31 Ben DM, Worbe Y, Schupbach M, Hartmann A. Aripiprazole: a treatment for severe coprolalia in "refractory" Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 2008 Feb 15;23(3):438-40.
- 32 Stenstrom AD, Sindo I. [Aripiprazole for the treatment of Tourette's syndrome.]. *Ugeskr Laeger* 2008 Jan 7;170(1):58.
- 33 Neuner I, Podoll K, Janouschek H, Michel TM, Sheldrick AJ, Schneider F. From psychosurgery to neuromodulation: deep brain stimulation for intractable Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 2):366-76.

- 34 Kuhn J, Gaebel W, Klosterkoetter J, Woopen C. Deep brain stimulation as a new therapeutic approach in therapy-resistant mental disorders: ethical aspects of investigational treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009 Nov;259 Suppl 2:S135-S141.
- 35 Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. Deep brain stimulation in Tourette's Syndrome. *Neurotherapeutics* 2008 Apr;5(2):339-44.
- 36 Porta M, Sassi M, Ali F, Cavanna AE, Servello D. Neurosurgical treatment for Gilles de la Tourette syndrome: the Italian perspective. *J Psychosom Res* 2009 Dec;67(6):585-90.
- 37 Dietrichs E: Parkinsonisme og andre bevegelsesforstyrrelser. I: Gjerstad L, Skjeldal OH and Helseth E (red): *Nevrologi og nevrokirurgi. Fra barn til voksne*. ISBN 978-82-412-0628-3, Forlaget Vett & Viten AS, Nesbru 2007.
- 38 Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Feb;79(2):136-42.
- 39 Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, Servello D, Sassi M, Rickards H, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology* 2009 Oct 27;73(17):1375-80.
- 40 Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 2008 Jul;65(7):952-7.
- 41 Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, Whitney CM, Schoenberg MR, Ogrocki PJ, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 2007 Nov;107(5):1004-14.
- 42 Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, Vreeling F, Colle H, Hoogland G, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 2003 Dec;99(6):1094-100.
- 43 Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, Pieri V, Alesch F. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord* 2005 Nov;20(11):1496-9.
- 44 Dehning S, Mehrkens JH, Muller N, Botzel K. Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008 Jul 15;23(9):1300-2.
- 45 Vernaleken I, Kuhn J, Lenartz D, Raptis M, Huff W, Janouschek H, et al. Bithalamic deep brain stimulation in tourette syndrome is associated with reduction in dopaminergic transmission. *Biol Psychiatry* 2009 Nov 15;66(10):e15-e17.
- 46 Shahed J, Poysky J, Kenney C, Simpson R, Jankovic J. GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* 2007 Jan 9;68(2):159-60.
- 47 Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* 2007 Jul;254(7):963-5.

- 48** Neuner I, Podoll K, Lenartz D, Sturm V, Schneider F. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry* 2009 Feb 15;65(4):e5-e6.
- 49** Mink JW, Walkup J, Frey KA, Como P, Cath D, DeLong MR, et al. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2006 Nov;21(11):1831-8.
- 50** Porta M, Servello D, Sassi M, Brambilla A, Defendi S, Priori A, et al. Issues related to deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette's syndrome. *Eur Neurol* 2009;62(5):264-73.